

## Tocilizumab en niño con leucemia linfoblástica aguda y síndrome de liberación de citoquinas asociado a COVID-19



### Tocilizumab in a child with acute lymphoblastic leukaemia and COVID-19-related cytokine release syndrome

Sr. Editor:

A día 1 de mayo de 2020, la enfermedad por coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) ha afectado a más de 3.181.000 de personas en todo el mundo y causado más de 220.000 muertes. Aproximadamente un 1% de los casos ocurren en niños menores de 10 años, mayoritariamente con un curso clínico leve<sup>1</sup>. Los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia podrían ser más vulnerables a las complicaciones asociadas a la COVID-19, como han sugerido Liang et al.<sup>2</sup>, pero los datos en pacientes oncológicos pediátricos son escasos<sup>3</sup>.

Presentamos el caso de un niño de 20 meses de edad, diagnosticado 2 meses antes de leucemia linfoblástica aguda B de alto riesgo con reordenamiento de KMT2A-MLLT3.

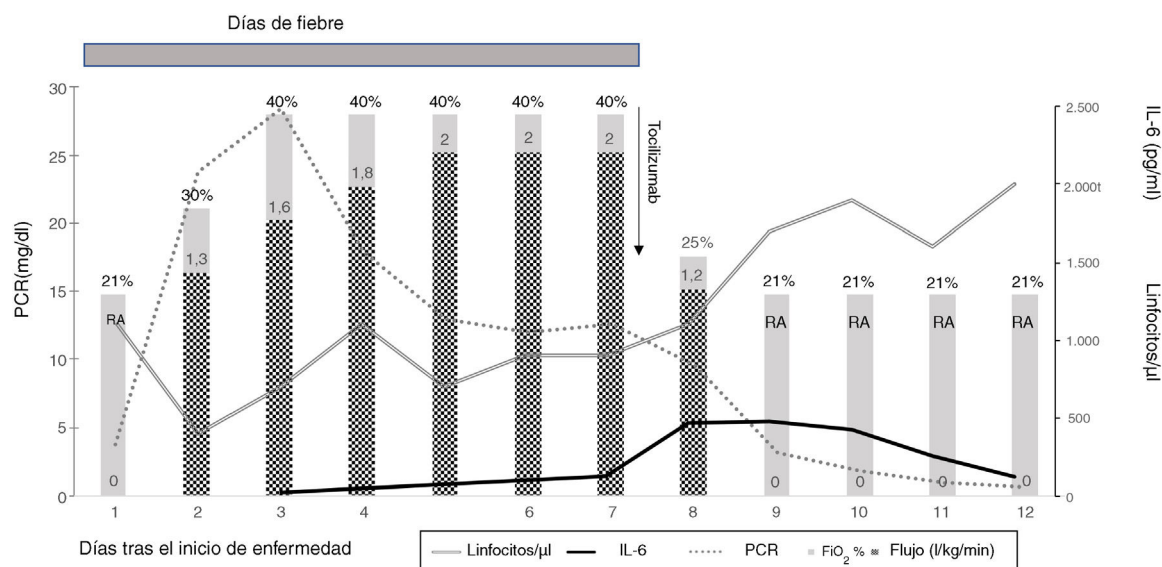
Al final del segundo bloque en la fase de inducción, el paciente desarrolló neutropenia febril en ausencia de síntomas respiratorios o cualquier otro signo de infección focal. Dada la alta prevalencia de COVID-19 en España, además de los cultivos de sangre y orina se realizó una prueba para la detección de SARS-CoV-2 mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) en muestra de aspirado nasofaríngeo, cuyo resultado fue negativo. Se inició antibioterapia empírica con piperacilina-tazobactam y amikacina, de acuerdo con las guías locales para el manejo de la neutropenia febril. A las 12h del ingreso el paciente desarrolló taquipnea y se

escucharon crepitantes en base izquierda a la auscultación. En este momento se repitió la RT-PCR para detección del SARS-CoV-2 test, con resultado positivo, mientras que la radiografía de tórax fue normal. Horas después, el paciente desarrolló hipoxemia que requirió oxigenoterapia, y se inició tratamiento con hidroxiclороquina y azitromicina orales, como han propuesto Gautret et al.<sup>4</sup>. En los hemocultivos obtenidos al ingreso se detectó la presencia de *Streptococcus mitis*, por lo que se interrumpió la amikacina y se inició tratamiento con vancomicina. Debido a la aplasia posquimioterapia, se realizó transfusión de glóbulos rojos y plaquetas. No hubo signos de inestabilidad hemodinámica, coagulopatía, sobrecarga hídrica, fallo renal o hepático. En los 6 días siguientes el niño se mantuvo hipoxémico con distrés respiratorio y fiebre a diario, requiriendo oxigenoterapia de alto flujo (flujo máximo de 2 l/kg/min con FiO<sub>2</sub> del 30-40%). Una radiografía de tórax adicional reveló la presencia de una condensación hilar y basal izquierda.

Dada la persistencia de la neutropenia febril, se inició tratamiento empírico con anfotericina B liposomal y se realizó el despistaje de infección fúngica, que fue negativo.

Ante la sospecha de un síndrome de liberación de citoquinas (SLC), descrito previamente como un predictor de COVID grave<sup>5</sup>, se monitorizaron los niveles de proteína C reactiva (PCR), interleucina-6 (IL-6) y ferritina (fig. 1) y se administró una única dosis de tocilizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de la IL-6 humana.

Tras administrarse la dosis de tocilizumab, la fiebre desapareció de inmediato con resolución de todos los síntomas respiratorios, pudiéndose retirar la oxigenoterapia 24h después. Los niveles de PCR disminuyeron y comenzó la recuperación hematológica. Los niveles de IL-6 aumentaron en los primeros días, alcanzando un máximo de 478 pg/ml al noveno día del ingreso (segundo día tras la dosis de tocilizumab), para luego disminuir al tercer día de la administración de tocilizumab, como se había descrito en modelos de



**Figura 1** Evolución desde el inicio de la enfermedad. Las líneas representan el recuento linfocitario (linfocitos/ $\mu$ l) y los parámetros analíticos relacionados con el síndrome de liberación de citoquinas: proteína C reactiva (PCR) (mg/dl) e interleucina-6 (IL-6) (pg/ml); las barras representan la oxigenoterapia (l/kg/min) y la FiO<sub>2</sub> (%). Tras el tratamiento con tocilizumab, la fiebre desapareció, y a las 24h se retiró la oxigenoterapia. AA: aire ambiente (FiO<sub>2</sub> al 21%).

artritis reumatoide. Los niveles de ferritina continuaron aumentando tras la dosis de tocilizumab, con un pico de 1,600 ng/ml a los 11 días del ingreso (5 días tras la dosis de tocilizumab). Otros biomarcadores relacionados con el SLC, como los triglicéridos, la lactato deshidrogenasa o el fibrinógeno fueron normales, como lo fue la procalcitonina. No se observaron efectos secundarios relacionados con el tocilizumab.

La antibioterapia se completó en una semana. El niño recibió el alta a los 14 días del ingreso tras la recuperación hematológica, momento en el que estaba libre de síntomas de COVID-19 y el examen físico fue normal.

A los 14 días de la resolución de los síntomas, una nueva prueba para la detección de SARS-CoV-2 mediante RT-PCR en muestra de aspirado nasofaríngeo resultó negativa, y se reanudó la quimioterapia.

El caso presentado ilustra el curso clínico de la COVID-19 grave en un paciente oncológico pediátrico, incluyendo el desarrollo de SLC tras el inicio de síntomas causados directamente por la infección por SARS-CoV-2. Aunque la bacteriemia por *Streptococcus mitis* asociada y las transfusiones de plaquetas podrían haber influenciado el desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo, se sospechó del SLC porque la fiebre y los síntomas respiratorios del paciente no mejoraron a pesar de recibir medidas de soporte y antibioterapia adecuadas. A ello hay que sumar que la resolución total de la fiebre y los síntomas respiratorios tras la administración de una única dosis de tocilizumab se ajustaron al patrón descrito en casos graves de COVID-19 en adultos<sup>6</sup>.

Para concluir, aunque la mayoría de los pacientes pediátricos con COVID-19 muestran síntomas leves, los niños con cáncer pueden desarrollar COVID-19 grave, en cuyo caso se debería evaluar la posibilidad del SLC y contemplar el uso de tocilizumab tras excluir infección bacteriana o fúngica. Es aconsejable repetir las pruebas de SARS-CoV-2 en casos con fuerte sospecha y resultados iniciales negativos, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos con infección grave.

## Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a Magda Campins y al equipo del servicio de medicina preventiva y epidemiología por su consejo en el manejo de la enfermedad y su participación en un valioso intercambio de opiniones.

## Bibliografía

1. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2020-0702>.
2. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: A nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21:335-7.
3. Hrusak O, Kalina T, Wolf J, Balduzzi A, Provenzi M, Rizzari C, et al. Flash survey on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infections in paediatric patients on anticancer treatment. *Eur J Cancer Oxf Engl*. 2020;132:11-6.
4. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: Results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020:105949. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
5. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06028-z>.
6. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang G-Q. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020:105954. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>.

Pablo Velasco Puyó<sup>a,\*</sup>, Lucas Moreno<sup>a</sup>,  
Cristina Díaz de Heredia<sup>a</sup>, Jacques G. Rivière<sup>b</sup>  
y Pere Soler Palacín<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Oncología y Hematología Pediátricas, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>b</sup> Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pvelasco@vhebron.net](mailto:pvelasco@vhebron.net)  
(P. Velasco Puyó).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.05.002>  
1695-4033/

© 2020 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).